

# КРЫМСКАЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

*В. Г. Божко, Е. А. Иоанниди, Е. А. Беликова*

## Кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией, тропической медициной ВолгГМУ

Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ) – острая вирусная природно-очаговая инфекционная болезнь с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, вызываемая вирусом семейства *Bunyaviridae*, рода *Nairovirus*, характеризующаяся лихорадкой, общей интоксикацией, геморрагическим синдромом и тяжёлым течением. Вирус КГЛ выделен от 27 видов клещей, главным образом, из рода *Hyalomma Dermacentor*. В мире Крымская геморрагическая лихорадка регистрируется в Африке, на Балканах, Ближнем Востоке и в странах Азии. В Российской Федерации с 1999 г. заболевание регистрируется ежегодно на Юге европейской части. Природные очаги КГЛ приурочены к лесостепным, степным, полупустынным ландшафтам территорий республик Калмыкии, Ингушетии, Дагестана, Карачаево-Черкессии и Кабардино-Балкарии, Ставропольского края, Ростовской, Астраханской и Волгоградской областей. В течение последних пяти лет в ряде регионов РФ сохраняется стабильно высокий уровень заболеваемости, с уровнем летальности в среднем 4,3 %. К районам повышенной опасности относятся Ставропольский край, Ростовская, а также Волгоградская области [3, 5]. В Волгоградской области Крымская геморрагическая лихорадка регистрируется с 2000 г. За период с 2000 по 2018 гг. был зафиксирован 151 случай заболевания, из которых 11 с летальным исходом, что составило 7,3 %. Учитывая относительно высокие показатели заболеваемости и летальности за последние 10 лет в нашем регионе, а также приближение эпидемического сезона по КГЛ, освещение вопросов диагностики, лечения и профилактики данного заболевания представляется весьма актуальной задачей.

**Диагностика.** Вирус Крымской геморрагической лихорадки относится ко II группе патогенности. Помимо трансмиссивного механизма передачи возможны также аэрогенный и контактный механизмы, что не исключает веро-

ятности внутрибольничного инфицирования медицинского персонала при оказании помощи либо при уходе за больным [4].

На заболевание распространяются правила по санитарной охране территории РФ. Алгоритм предварительной диагностики – клинико-эпидемиологический с последующим обязательным лабораторным подтверждением. Заболевание, как правило, характеризуется острым началом, высокой лихорадкой, интоксикацией, нередко имеет двухволновой характер температурной кривой с последующим обязательным присоединением геморрагического синдрома при манифестном течении инфекции. При легких вариантах возможно отсутствие геморрагических проявлений. Всегда очень важен тщательный эпидемический анамнез: связь заболевшего с пребыванием в течение 14 дней на энзоотичной по КГЛ территории с апреля по сентябрь, наличием в анамнезе укуса клеща или контакта с ним при снятии или раздавливании. Вероятный контакт с больным с подозрением на КГЛ; участие в уходе за сельскохозяйственными животными на энзоотичных территориях (отношение к профессиональным группам риска).

**Лабораторная диагностика.** Материалом для исследования является цельная кровь, взятая желательнее в ранние сроки от начала заболевания (до 7-го дня), то есть в период вирусемии. Положительным результатом является выделение РНК вируса КГЛ методом ОТ-ПЦР (полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией) с определением уровня антител с 5–7-го дня заболевания методом парных сывороток с помощью ИФА.

В лейкограмме крови важно обратить внимание на лейкопению и тромбоцитопению.

**Лечение.** При подозрении на КГЛ регламентируются экстренная госпитализация пациента с целью уточнения диагноза и лечения независимо от тяжести заболевания на момент первичного осмотра. Больных с подозрением на

КГЛ необходимо госпитализировать в ближайшее инфекционное отделение, в отдельную палату или бокс.

В качестве средства этиотропной терапии препаратом выбора является рибавирин. Лечение более эффективно в первые 5 дней от начала заболевания, что соответствует периоду максимальной вирусной нагрузки, способ введения рибавирина определяется тяжестью течения заболевания. Первый прием препарата составляет 30 мг/кг или 2 000 мг однократно с переходом

на дозу 1 200 или 1 000 мг (если вес больного меньше 75 кг) в 2 приема. При внутривенном применении рибавирина первоначально вводится 30 мг/кг (максимально 2 г.) на физ. р-ре, далее 16 мг/кг (максимально однократная доза 1 г.) каждые 6 часов в первые 4 дня. Последующие 6 дней 8 мг/кг каждые 8 часов. Продолжительность терапии составляет не более 10 суток [1, 6]. Дозировка и схемы применения рибавирина по рекомендации ВОЗ для взрослых представлены в таблице.

#### **Дозы и схема лечения рибавирином, рекомендуемые ВОЗ для взрослых**

Путь введения	Стартовая доза	1–4-й день болезни	5–10-й день болезни
Пероральный	30 мг/кг веса однократно (максимум 2 г)	15 мг/кг каждые 6 часов (максимум 1 г – разовая доза)	7 мг/кг каждые 6 часов (максимум 0,5 г – разовая доза)
Внутривенный	17 мг/кг однократно	17 мг/кг каждые 6 часов	7 мг/кг каждые 8 часов

Инфузионная терапия включает назначение кристаллоидов в объеме 30–50 мл/кг массы в сутки со скоростью 4–8 мл/кг/ч с первых дней госпитализации с учетом физиологических и патологических потерь. Критериями эффективности проводимой инфузионной терапии являются уровень гематокрита до 36–38 %, стабилизация гемодинамических показателей (пульс, АД, ЦВД) и диуреза (не ниже 0,8 мл/кг/ч).

С учетом повышенной сосудистой проницаемости рекомендуется использовать изоонкотические растворы альбумина (5 %), так как они поддерживают или уменьшают сосудистую проницаемость. Инфузия эритроцитов показана при уровне гемоглобина <70 г/л. Применение эритропоэтина в качестве специфической терапии анемии нежелательно.

У пациентов с высоким риском кровотечения профилактическое переливание тромбоконцентрата следует начинать при снижении тромбоцитов менее 20, при более высоком уровне тромбоцитов ( $\geq 50$ ) тромбоконцентрат назначается в случае продолжающегося кровотечения, при инвазивных манипуляциях.

При наличии кровотечения и при планировании инвазивного вмешательства применяется одогруппная свежемороженая плазма (СЗП), объем инфузии за сутки может составлять до 3 л, чтобы компенсировать дефицит факторов коагуляции. Трансфузия СЗП является обязательным компонентом терапии после потери

20 % ОЦК. Критерием эффективности переливания СЗП является прекращение кровотечения.

Для купирования гипертермии препаратом выбора является парацетамол или его аналог для парентерального введения перфалган 10 мг в виде инфузии для внутривенного введения в течение 15 мин. однократно. Необходимо помнить, что препараты ацетилсалициловой кислоты абсолютно противопоказаны, что обусловлено необратимым ингибированием циклооксигеназы циркулирующих тромбоцитов и эндотелия.

Для вазопрессорной поддержки назначается норадреналин в стартовой дозе 0,1 мг/(кг × мин) – при среднем давлении < 65 мм рт. ст. доза увеличивается на 0,1 мг/(кг × мин). При повышении дозы норадреналина более 5 мг/кг/мин – в качестве второго вазопрессора можно применять адреналин, который может быть использован и для потенциальной замены норадреналина в случае, когда необходим дополнительный вазопрессор с целью поддержания адекватного АД. Совместно с норадреналином, как для поддержания САД, так и для снижения дозы норадреналина может применяться вазопрессин в дозе 0,03 ед./мин. Препарат должен оставаться в резерве для «терапии отчаяния». Допамин как альтернативный вазопрессор назначается у пациентов с низким риском тахикардии (при АВ блоке, брадикардии). При SvO<sub>2</sub> < 70 % показано переливание эритроцитарной массы до достижения гематокрита > 30 % и Hb > 90 г/л.

Для респираторной поддержки у пациентов с РДСВ необходимо измерять давление плато и начальный лимит давления плато должен устанавливаться  $\leq 30$  смH<sub>2</sub>O. Целевой дыхательный объем у пациентов с РДСВ составляет 6 мл/кг (а не 12 мл/кг). ПДКВ должно использоваться для предотвращения спадания альвеол в конце выдоха (ателектотравма). Для снижения риска аспирации и предотвращения развития аспирационной пневмонии при ИВЛ необходимо приподнимать головной конец кровати на 30–45°.

В качестве нутритивной поддержки назначается энтеральное питание. При хорошей его переносимости лучше, чем в/в введение глюкозы в течение первых 48 часов с момента постановки диагноза. Необходимо избегать обязательного введения полной дозы питания в первую неделю, начиная с низкодозового кормления (до 500 Ккал/день), расширять объем при его нормальной переносимости. Внутривенное введение глюкозы совместно с энтеральным питанием предпочтительнее, чем полное парентеральное питание или сочетание энтерального и парентерального питания в первые 7 дней с момента диагностики тяжелого состояния.

При развитии ДВС-синдрома проводится посиндромная интенсивная терапия, направленная на коррекцию компенсаторных механизмов и дефицитов системы гемостаза, гемодинамических нарушений, борьбу с анемией, гипопротемией, нарушением газообмена и водно-электролитного баланса, регулированием кислотно-основного состояния (КОС).

При развитии фибринолитического варианта и коагулопатии потребления показано назначение ингибиторов протеаз: трасилол внутривенно болюсно 200 тыс. ЕД, а затем – 50–100 тыс. ЕД/ч внутривенно в виде непрерывной инфузии или апротекс 50 тыс. ЕД в/в болюсно и затем 10–20 тыс. ЕД/ч в/в инфузионно в сочетании с дидиноном по 250 мг в/в 4–6 раз/сут.

В случае коагуляционного варианта ДВС-синдрома или при сочетании гиперкоагуляционного синдрома с тромбоцитопенией, антикоагулянт выбора – эноксапарин (из группы низкомолекулярных гепаринов – НМГ). При фибринолитическом варианте ДВС-синдрома либо при сочетании активации фибринолиза с тромбоцитопенией антикоагулянт выбора – НМГ надропарин.

При развитии септического шока для коррекции гемокоагуляционных нарушений возможно применение плазмафереза. При коагулопатии потребления – плазмозамещение с введением больших доз СЗП до 3–3,5 л/сут.

### Профилактические мероприятия

Неспецифические мероприятия составляют основу профилактических мер в борьбе с КГЛ, осуществляются с применением комплекса акарицидных средств, позволяющих снизить численность переносчиков возбудителя инфекции на территории природных очагов КГЛ ниже порога эпидемической опасности [4]. При выезде на природу рекомендуется применение защитной одежды, использование акарицидных препаратов, с очисткой территории вокруг палаток от кустарника и травы. Медицинскому персоналу при работе с больными КГЛ необходимо использование резиновых перчаток и защитных очков.

Клещей снимают руками в перчатках (при использовании пинцета клещи часто либо выскальзывают, либо повреждаются) и помещают в пробирку с ватно-марлевой пробкой. Пробирки помещают в металлические пеналы или толстостенные флаконы с притертой пробкой, помещенные в бязевые мешочки.

Лица, бывшие в контакте с больными, а также обратившиеся по поводу укуса клещей, подлежат медицинскому наблюдению в течение 14 дней с ежедневным двукратным термометрированием.

**Требования биологической безопасности при патолого-анатомическом исследовании трупа.** При наличии клинико-эпидемиологических данных и лабораторного подтверждения КГЛ, труп, учитывая высокий риск заражения персонала, вскрытию не подлежит. При отсутствии подтверждения диагноза КГЛ лабораторными исследованиями труп подлежит патолого-анатомическому вскрытию с применением средств индивидуальной защиты (противочумный костюм I типа) и соблюдением мер личной безопасности в присутствии специалиста противочумного учреждения или специалиста по особо опасным инфекциям управления Роспотребнадзора по субъекту РФ. При этом требованиям биологической безопасности отвечает метод вскрытия на месте (*in situ*) без извлечения органов из полостей трупа с целью уменьшения

возможности заражения персонала и окружающих предметов инфицированной кровью. Транспортировка трупа и его захоронение осуществляются в соответствии с требованиями МУ в присутствии специалиста противочумного учреждения или специалиста по особо опасным инфекциям управления Роспотребнадзора по субъекту РФ [2]. При взятии проб материала от людей (трупов) необходимо применение защитного костюма II типа, дополненного очками, при вскрытии трупа используют костюм I типа, дополненный фартуком, второй парой резиновых перчаток и нарукавником.

**Специфическая профилактика.** В настоящее время вакцинопрофилактика окончательно

не разработана и не проводится. Контактным лицам в случаях непосредственного контакта с кровью больного или другими инфицированными биологическими жидкостями следует назначать рибавирин по 500 мг 4 раза в сутки в течение 7 дней (дозы для профилактики четко не определены).

Методическую помощь по проведению лабораторной диагностики и мониторинга за КГЛ органам и учреждениям Роспотребнадзора и организациям здравоохранения в субъектах Российской Федерации осуществляет Референц-центр по КГЛ, действующий на базе ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт».

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Крымская геморрагическая лихорадка (клиника, диагностика, лечение, организация медицинской помощи): учебное пособие для врачей инфекционистов и врачей общей практики [Текст] / И. В. Санникова [и др.]. – Ставрополь, 2015. – 86 с.
2. МУ 3.1.1.2488-09 «Организация и проведение профилактических и противоэпидемических мероприятий против Крымской геморрагической лихорадки».
3. Особенности эпидемиологической обстановки по Крымской геморрагической лихорадке в Российской Федерации на современном этапе [Текст] / А. Ю. Попова [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2018. – № 4. – С. 75–80.
4. СП 3.1.7.3148-13 «Профилактика Крымской геморрагической лихорадки».
5. Эпидемиологический мониторинг природного очага Крымской геморрагической лихорадки в Волгоградской области за период с 2000 по 2009 год [Текст] / В. В. Мананков [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2010. – № 4 (106). – С. 19–22.
6. Ющук, Н. Д. Инфекционные болезни: национальное руководство [Текст] / Н. Д. Ющук, Ю. Я. Венгерова. – ГЭОТАР-Медиа, Россия. – 2015.